

Neuere Arbeiten über synthetische Pterine

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

HANS ERNST FEIGL

aus Rio de Janeiro

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. P. Karrer



Zürich 1953

Dissertationsdruckerei Leemann AG



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Neuere Arbeiten über synthetische Pterine

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

HANS ERNST FEIGL

aus Rio de Janeiro

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. P. Karrer



Zürich 1953

Dissertationsdruckerei Leemann AG



MEINEN ELTERN

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. P. KARRER

möchte ich an dieser Stelle für sein stetes Interesse
und seine Mühe bestens danken.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einführung	7

Theoretischer Teil

I. Pteridine mit verschiedenen Substituenten in 8- und 9-Stellung . .	8
II. Pteridine mit Arylsubstituenten in 8- und 9-Stellung	13
III. 8- und 9-Hydroxypteridine	15
IV. Dihydropteridine	17
V. Thiopteridine	18
VI. Aminopteridine und Alkylaminopteridine	19
VII. Synthetische Pterinfarbstoffe	21

Experimenteller Teil

I. Kondensationen von Pentosen mit 2, 4, 5-Triamino-6-oxypyrimidin. Herstellung von Acetylderivaten dieser Kondensationsprodukte . .	24
II. Versuche mit Methylpteridinen	26
III. Dimethylpteridinrot	27
IV. Phenyl-pteridine und Phenyl-pteridinrotfarbstoffe	31
V. Untersuchungen über das Alkaloid Lofanterin	39
VI. Tricacnin	44

Einführung

Mit der Entdeckung der Folsäure (Vitamin B_c) (1945—1946) gewannen die längst bekannten Pterinverbindungen erneute Bedeutung. Besonders in den letzten Jahren arbeiteten zahlreiche Forscher in den verschiedensten Ländern an einer systematischen Durchforschung dieses sowohl chemisch wie auch biologisch interessanten Gebietes. Es gelang daher, die Struktur der meisten natürlichen Pterine aufzuklären und eine große Zahl synthetischer Pterine herzustellen, von denen viele biologisch recht aktiv sind.

In der folgenden Arbeit wird an Hand einiger typischer Vertreter zu zeigen versucht, wie diese Verbindungen dargestellt werden und welche Eigenschaften sie besitzen. Es ist selbstverständlich nicht möglich gewesen, alle synthetischen Pteridine zu beschreiben, oder alle Arbeiten auf diesem Gebiet zu berücksichtigen. Auch wurde von einer Diskussion der Folsäure und ähnlicher Verbindungen Abstand genommen.

Nachdem die Literatur über Pterine in einer vorhergehenden Dissertation [30] *) bis März 1948 berücksichtigt worden ist, beschränken sich die in vorliegender Dissertation aufgeführten Literaturangaben auf die Zeitspanne März 1948 bis November 1952. Im experimentellen Teil werden die von uns ausgeführten Arbeiten über synthetische Pteridine und Pteridinfarbstoffe beschrieben sowie einige Untersuchungen über die Alkaloide Lofanterin und Tricacnin, welche aber, aus Mangel an Material, zu keinem Abschluß gebracht werden konnten.

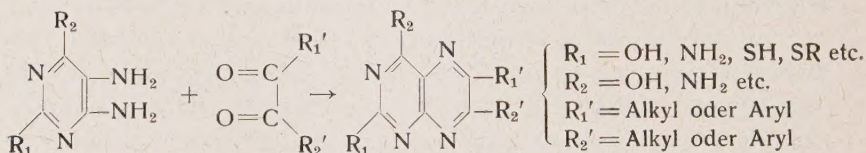
*) Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis.

Theoretischer Teil

I. Pteridine mit verschiedenen Substituenten in 8- und 9-Stellung

A. Pteridine mit Alkylsubstituenten

In den meisten Fällen beruht die Darstellung von alkyl-substituierten Pteridinen auf einer Kondensation von 4,5-Diaminopyrimidinen mit verschiedenen 1,2-Diketonen.



Bei Verwendung von unsymmetrischen Diketonen entstehen bei dieser Reaktion Gemische von 2 Isomeren, welche in vereinzelt Fällen durch Farbreaktionen [1], in den meisten Fällen mittels Papierchromatographie, nachgewiesen werden können [2], [3] *).

Unter speziellen Reaktionsbedingungen ist es aber immerhin möglich, die Reaktion so zu leiten, daß praktisch nur die eine der beiden isomeren Formen entsteht [4].

Unter den einfachsten und wichtigsten in Stellung 8- oder 9-substituierten Alkylpteridinen befinden sich die Mono- und Dimethylpteridine.

Die 8- und 9-Methylpteridine lassen sich herstellen, wenn man z. B. das 2,4,5-Triamino-6-hydroxypyrimidin mit Methylglyoxal kondensiert. Bei dieser, in wässriger Lösung durchgeführten Reaktion, entsteht vorwiegend das 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin. Nach *Forrest* und *Walker* bildet sich bei dieser Reaktion zum größten Teil das isomere 8-Methylpteridin, wenn

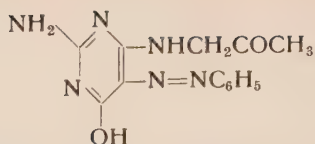
*) Siehe experimenteller Teil.

man die Kondensation in Gegenwart von Hydrazinhydrat durchführt [4]. Auch an Hand anderer, ähnlicher Synthesen gelang es den englischen Autoren zu beweisen, daß bei Anwesenheit von Hydrazin die Alkylgruppe in die 8-Stellung geht. *Karrer* und *Schwyzler* [1] gelang eine Darstellung des 8-Methylpteridins durch Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-hydroxypyrimidin mit Acetol. Durch Kochen mit Essigsäureanhydrid ließen sich die Methylpteridine in ihre Acetylderivate überführen, welche, dank ihrer Löslichkeit in Wasser und Alkohol, eine Trennung und Reinigung der beiden Isomeren ermöglichen. Durch Verseifung mit verdünnten Laugen lassen sich diese Acetate leicht in die freien Pteridine überführen. Diese von *Karrer* und *Schwyzler* beschriebene Methode hat sich auch bei der Reinigung anderer Pterinverbindungen bewährt.

In der gleichen Arbeit sind auch die Farbreaktionen beschrieben, die man beobachtet, wenn man Methylpteridine in verdünnter Schwefelsäure oder Ameisensäure erwärmt. Wie schon oben erwähnt wurde, läßt sich durch diese Farbreaktionen das Vorliegen von Isomerengemischen feststellen. In einer späteren Arbeit [5] wiesen die Autoren darauf hin, daß der bei dieser Reaktion entstehende Farbstoff, den sie Methylpteridinrot nannten, nur dann entsteht, wenn eine Mischung beider Isomeren vorliegt und daß sich die beiden Isomeren nur durch häufige fraktionierte Kristallisation über die Acetate trennen lassen.

Ob zwar die Synthese von 8- und 9-Alkylpteridinen aus Diaminopyrimidinen und Diketonen am meisten gebraucht wird, ist sie nicht die einzige, um diese Verbindungen herzustellen. So läßt sich z. B. 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin mit 1,3-Dichloraceton oder 2,3-Dichlorpropional zu 2-Amino-6-oxy-9-methylpteridin kondensieren [6]. Der Reaktionsmechanismus wird so gedeutet, daß zuerst Hydroxymethyl- oder Halogenmethylpteridine entstehen, welche dann unter Abspaltung von Wasser oder Halogenwasserstoff in Methylpteridine übergehen.

Das isomere 8-Methylpteridin entsteht hingegen, wenn man Triamino-oxypyrimidin mit 1,1-Dichloraceton kondensiert [7] oder das 8-Dihydro-8-methylpteridin oxydiert. Letzteres bildet sich nach *Boon* und *Leigh* [8] durch Reduktion von 2-Amino-4-oxy-5-phenylazo-6-acetonlamino-pyrimidin.



Die oben beschriebenen Verbindungen sind, mit Ausnahme der Acetylderivate, in Wasser unlöslich, lösen sich jedoch in Mineralsäuren und Alkalien. In alkalischen Lösungen fluoreszieren diese Stoffe intensiv, und zwar fluoreszieren die in 8-Stellung substituierten Pteridine bläulich, die in 9-Stellung substituierten eher grünlich.

Wie wir etwas später sehen werden, lassen sich die Alkylgruppen mit Kaliumpermanganat zu Carboxylgruppen oxydieren. Die Oxydation zu den Carbonsäuren ist wichtig, um festzustellen, in welcher Stellung sich die Alkylgruppe befindet, da sowohl die chemischen wie auch die physikalischen Eigenschaften der 8- und 9-Alkylisomeren sehr ähnlich sind, während die Spektren und Fluoreszenz der Natriumsalze der Carbonsäuren etwas ausgeprägtere Unterschiede zeigen.

Es ist auch gelungen, die in 8- und 9-Stellung stehenden Methylgruppen mit SO_2Cl_2 oder mit Brom und Bromwasserstoff zu halogenieren [9], [10], wobei je nach Reaktionsbedingungen mono- oder dihalogenierte Verbindungen entstehen. Bei der Hydrolyse der dihalogenierten Verbindung erhält man die entsprechende Aldehydverbindung [11]. Diese Aldehyde unterliegen bei Behandlung mit Alkalien einer Cannizzaroschen Reaktion unter Bildung von Pteridincarbonsäuren und Hydroxymethylpteridinen.

Die Methylpteridine wurden deshalb so eingehend besprochen, weil ihre Eigenschaften und Darstellungsweisen für sämtliche 8- und 9-Alkylpteridine charakteristisch sind.

Während einige dieser Verbindungen wichtige Zwischenprodukte für Synthesen von Folsäure und Pterinfarbstoffen sind, haben andere biologische Bedeutung. Eine größere Zahl von ihnen wurde von *Campbell* und Mitarbeitern hergestellt und auf biologische Aktivität untersucht [12].

B. 8- und 9-Hydroxymethylpteridine

Durch Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-hydroxypyrimidin mit Dioxyaceton oder Oxymethylglyoxal entsteht das 2-Amino-

6-oxy-8-hydroxymethylpteridin [1], [13]. Auch diese Verbindung kann durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid in ein Acetylderivat übergeführt werden und läßt sich so umkristallisieren. Durch Papierchromatographie des Kondensationsproduktes konnten *Backer* und *Houtman* zeigen, daß auch bei dieser Synthese neben dem 8-Hydroxymethylpteridin das 9-Isomere entsteht sowie kleinere Mengen von 8- und 9-Methylpteridinen [14].

Weygand und Mitarbeiter [15] gelang es, den isomeren Dihydro-2-amino-6-oxy-8-pteridinaldehyd sowie den isomeren 9-Pteridinaldehyd herzustellen. Sie gelangten zu der Verbindung durch Einwirkung von schwefliger Säure auf Folsäure. Auch durch Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-hydroxypyrimidin mit Acroleindibromid gelang es diesen Autoren, die 8-Hydroxymethylverbindung zu erhalten, während bei Kondensation mit 1,1,3-Tribromaceton das 9-Isomere entsteht.

Die Verbindungen sind wichtig als intermediäre Produkte für Folsäuresynthesen und finden sich in einigen Patenten beschrieben [16], [17].

C. 8- und 9-Pteridincarbonsäuren

Pteridincarbonsäuren entstehen, wenn man 8- oder 9-Alkylpteridine mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung oxydiert [18]. Bei einer solchen Behandlung wird das Pteridingerüst nicht aufgespalten, und es bilden sich keine weiteren Abbauprodukte. Auf Grund der etwas verschiedenen Spektren und Fluoreszenz der beiden isomeren Carbonsäuren ist es möglich zu entscheiden, welches der beiden Isomeren vorliegt. Wie schon vorher erwähnt wurde, ist dies ein wichtiges Mittel, um die Stellung des Alkylsubstituenten im Pteridinmolekül zu bestimmen.

Bei der Oxydation von 8,9-Dimethylpteridin mit Permanganat erhält man die 8,9-Dicarbonsäure. Eine Isolierung der Methylcarbonsäuren ist bei dieser Reaktion nicht möglich. Ihre Herstellung gelang jedoch durch Ozonabbau von Dimethylpteridinrot *) [19].

In ihren Untersuchungen von verschiedenen 8- und 9-Pteridincarbonsäuren stellten *Cain* und Mitarbeiter fest, daß die Car-

*) Siehe experimenteller Teil.

boxylgruppe in 8-Stellung wesentlich weniger stabil ist als die in 9-Stellung [18]. Es zeigte sich, daß durch Erhitzen der Säuren in Chinolin die in 8-Stellung stehende Carboxylgruppe leichter abgespalten wird als die in 9-Stellung. Die Autoren stellten auch die Methylester von verschiedenen Carbonsäuren her, indem sie die Veresterung mit Methanol und wasserfreiem Chlorwasserstoff durchführten. Als Strukturbeweis wurde nach einer Methode von *Weijlard* [20] ein Abbau zu den entsprechenden Pyrazincarbonsäuren vorgenommen, wobei man die Pterine mit Natronlauge in Stahlbomben auf 180° C erhitzte.

Die papierchromatographische Trennung der isomeren 8- und 9-Pteridincarbonsäuren ist von *Weygand* und Mitarbeitern [3] beschrieben worden. Sie benutzten bei ihren Arbeiten ein Gemisch von sek. Butanol—Wasser—Ameisensäure als Eluiermittel und besprühten nach der Entwicklung des Chromatogramms das Papier mit verdünnter Sodalösung, um die Fluoreszenz der Flecken zu verstärken.

D. Polyhydroxy-alkylpteridine

Die Kondensation von Zuckern mit 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin ist bereits 1947 von *Karrer* und Mitarbeitern beschrieben worden [21] vgl. [22]. Es wurde beobachtet, daß bei Verwendung von Aldosen der Zuckerrest in 9-Stellung geht, bei Kondensation mit Ketosen in 8-Stellung.

In einer neueren Arbeit untersuchten *Petering* und *Schmitt* den Einfluß von Hydrazin auf die Kondensation von Triaminoxypyrimidin mit Zuckern in Analogie zu ähnlichen Untersuchungen von *Forrest* und *Walker* [24]. Die Autoren beobachteten die Entstehung der 8-Isomeren, wenn Hexosen in sauren, wässrigen Lösungen in Anwesenheit von Hydrazin mit dem Triaminoxypyrimidin zur Reaktion gebracht werden. Bei Kondensationen mit Aldopentosen konnte kein einheitliches Verhalten beobachtet werden, wohl aber, wenn sie in die entsprechenden Ketosen übergeführt wurden. Hydrazin wirkt bei diesen Kondensationen als Oxydationsmittel. Obwohl noch andere Oxydationsmittel verwendet wurden, war es nicht möglich, das Hydrazin durch einen wirkameren Oxydans zu ersetzen.

Die Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin mit

Glucose und Fructose ist auch von *Forrest* und *Walker* untersucht worden [24]. Sie beobachteten, daß bei Anwesenheit von Hydrazin in beiden Fällen das 2-Amino-6-oxy-arabotetrahydroxylbutylpteridin entsteht, während ohne Hydrazin die isomere 9-Verbindung gebildet wird. Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung konnten beide Verbindungen in die bekannten Pteridincarbonsäuren übergeführt werden.

Die Kondensation von 2,6-Dioxy-4,5-diaminopyrimidin mit Aldosen ist in einer Arbeit von *Bertho* und *Bentler* beschrieben [25]. Eine Reinigung der so erhaltenen Reaktionsprodukte war jedoch fast undurchführbar. Die Verbindungen ließen sich nicht acetylieren und mußten über Barium und Silbersalze aufgearbeitet werden. Es gelang auch nicht, farblose Produkte zu erhalten, wie man sie in Analogie zu ähnlichen Verbindungen erwarten sollte. Wie oben erwähnt wurde, lassen sich die Polyhydroxy-alkylpterine mit Kaliumpermanganat zu den Carbonsäuren oxydieren. Bei Verwendung von anderen Oxydationsmitteln, wie etwa Bleitetraacetat oder Calciumjodat, gelingt es, die entsprechenden Pteridincarboxaldehyde herzustellen [26], [27].

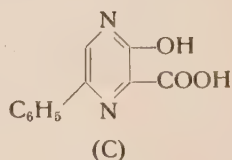
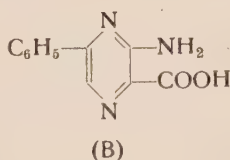
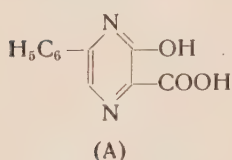
II. Pteridine mit Arylsubstituenten in 8- und 9-Stellung

Aromatisch substituierte Pteridine entstehen aus 4,5-Diaminopyrimidinen durch Kondensation mit aromatischen Diketonen*) [28]. *King* und *Spensley* erhielten durch Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-hydroxypyrimidin mit $\omega\omega'$ -Dichloracetophenon das 2-Amino-6-oxy-8-phenylpteridin und mit Phenylglyoxal das isomere 9-Phenylpteridin. Letztere Kondensation haben wir im Laufe unserer Arbeit ebenfalls durchgeführt, stellten jedoch fest, daß das erhaltene Reaktionsprodukt keineswegs einheitlich war, sondern aus einem Gemisch der Isomeren bestand, die sich durch Papierchromatographie trennen ließen*). Eine Trennung durch fraktionierte Kristallisation war undurchführbar.

Die beiden Isomeren haben äußerst ähnliche chemische und physikalische Eigenschaften, können jedoch voneinander unter-

*) Siehe experimenteller Teil.

schieden werden, wenn man sie bei 170°C mit 25% Natronlauge behandelt. In diesem Fall entsteht aus der 9-Verbindung eine Mischung von 2-Hydroxy-6-phenylpyrazin-3-carbonsäure (A) und 2-Amino-6-phenylpyrazin-3-carbonsäure (B), während aus dem 8-Isomeren die 2-Hydroxy-5-phenylpyrazin-3-carbonsäure (C) gebildet wird.

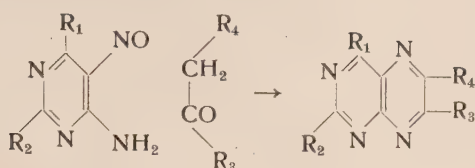


Unter milderen Bedingungen als die von *King* und *Spensley* angegebenen läßt sich Phenylpteridin nicht aufspalten. So konnten wir bei Behandlung von Phenylpteridin mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung, selbst bei längerer Einwirkung, keinerlei Veränderung der Verbindung feststellen. Auch eine größere Zahl anderer arylsubstituierter Pteridine ist hergestellt worden. Auf der Suche nach arylsubstituierten Pteridinen mit Antifolsäureaktivität synthetisierten *Cain* und Mitarbeiter eine Reihe von 8,9-Diarylpteridinen [28]. Ausgehend von 2,4,5,6-Tetraminopyrimidin erhielten sie durch Kondensation mit den entsprechenden Diketonen 2,6-Diamino-8,9-di-p-hydroxyphenyl- (bzw. Di-m-nitrophenyl- bzw. Diphenyl-) Pteridine. Es zeigte sich eine deutliche Abnahme an biologischer Aktivität, wenn die Phenylgruppen Substituenten tragen, oder wenn Gruppen eingeführt werden, welche die Wasserlöslichkeit des Moleküls erhöhen.

Bei Verwendung von unsymmetrischen aromatischen Diketonen entstehen die unsymmetrisch substituierten aromatischen Pteridine. So erhielten wir durch Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin mit Phenylmethyl-diketon das 2-Amino-6-oxy-8(9)-phenyl-9(8)-methylpteridin *). Entgegen allen Erwartungen zeigte das Papierchromatogramm, daß kein Gemisch von Isomeren vorlag, sondern daß die Verbindung einheitlich war. Eine elegante Methode, welche die Bildung von Isomeriegemischen völlig ausschaltet, ist von *Timmis* ausgearbeitet worden [29]. Anstatt von 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin oder 2,4,5,6-Tetramino-

*) Siehe experimenteller Teil.

pyrimidin auszugehen, kondensiert *Timmis* verschiedene 5-Nitroso-4-aminopyrimidine mit Ketonen.



Abgesehen davon, daß sich bei dieser Methode keine Isomeren bilden können, hat die Methode den Vorteil, nicht auf die Verwendung von oft nicht leicht herstellbaren Diketonen angewiesen zu sein.

Wie wir schon oben sahen, sind die Phenylgruppen am Pteridinmolekül gegen Permanganat resistent. Hingegen ist es natürlich möglich, bei Aryl-alkylpteridinen die Alkylgruppe mit Permanganat zur Carboxylgruppe zu oxidieren. Bei der Oxydation von Phenylmethylpteridin mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung erhielten wir die Phenylpteridincarbonsäure *).

Arylsubstituierte Pteridine sind nahezu farblose, kristalline Verbindungen, die in Wasser und gewöhnlichen, organischen Lösungsmitteln unlöslich sind. In alkalischen Lösungen fluoreszieren sie und zeigen ähnliche Spektren wie die Alkylpteridine.

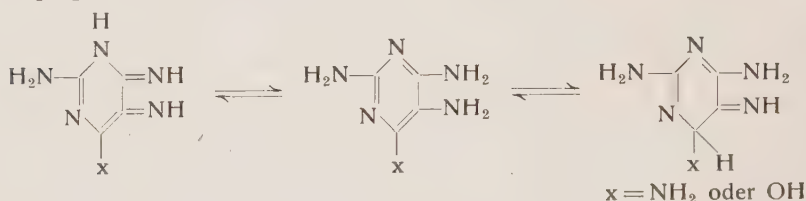
III. 8- und 9-Hydroxypteridine

Die bekanntesten 8- und 9-Hydroxypteridine sind die natürlich vorkommenden Farbstoffe Leucopterin und Xanthopterin, die an anderer Stelle beschrieben wurden [30] und von deren Beschreibung hier Abstand genommen wird.

Eine Reihe von synthetischen Hydroxypteridinen mit verschiedenen anderen Substituenten ist in einer Arbeit von *Elion* und Mitarbeitern beschrieben worden [31], in welcher auch der Reaktionsmechanismus diskutiert wird. Als Ausgangsmaterial für ihre Synthesen benützen die Autoren 2,4,5,6-Tetraminopyrimidin oder 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin, welche mit verschiedenen Estern und α -Ketosäuren kondensiert werden. So entsteht z. B. aus Tri-

*) Siehe experimenteller Teil.

amino-oxypyrimidin und Brenztraubensäure oder Äthyloxalacetat Methylxanthopterin oder Methylisoxanthopterin je nach den Reaktionsbedingungen. Die Produkte, die man erhält, hängen vom pH der Lösungen ab, in welchem die Reaktion ausgeführt wird. In stark sauren Lösungen bilden sich 8-Hydroxypteridine, in schwach sauren Lösungen 9-Hydroxypteridine. Es besteht bei substituierten Diaminopteridinen folgendes Gleichgewicht, vgl. [24]:



Man sollte erwarten, daß die Carbonylgruppe von α -Ketoestern mit der 5-Aminogruppe des Pyrimidins unter Bildung von 9-Hydroxypteridinen reagiert. Nach Ansicht von *Elion* und Mitarbeitern scheint dies jedoch nur in schwach saurer Lösung der Fall zu sein, während in stark saurer Lösung die 5-Aminogruppe reagiert, wobei sich dann 8-Hydroxypteridine bilden.

In letzter Zeit erschienen einige Arbeiten über Dihydropteridine mit OH-Gruppen in 8- und 9-Stellung, die im nächsten Abschnitt besprochen werden. Auch aromatisch substituierte 8- und 9-Hydroxypteridine sind hergestellt worden. So stellten wir durch Kondensation von Phenylglyoxylsäure mit 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin das Phenylisoxanthopterin her*). Das Auftreten des isomeren Phenylxanthopterins konnten wir nicht feststellen.

Das chemische und physikalische Verhalten von 8- und 9-Hydroxypteridinen ist in einer Arbeit von *Albert* und Mitarbeitern näher untersucht und beschrieben worden [32]. Durch Erwärmen von 8-Hydroxypteridinen mit Natriumamalgam entsteht die Dihydroverbindung, welche mit Permanganat zum 8-Hydroxypteridin zurückoxydiert werden kann. Mit Wasserstoffsuperoxyd läßt sich 8-Hydroxypteridin zu 8,9-Dihydroxypteridin oxydieren. Hydroxypteridine sind gut kristallisierende, fluoreszierende Verbindungen mit charakteristischen Spektren.

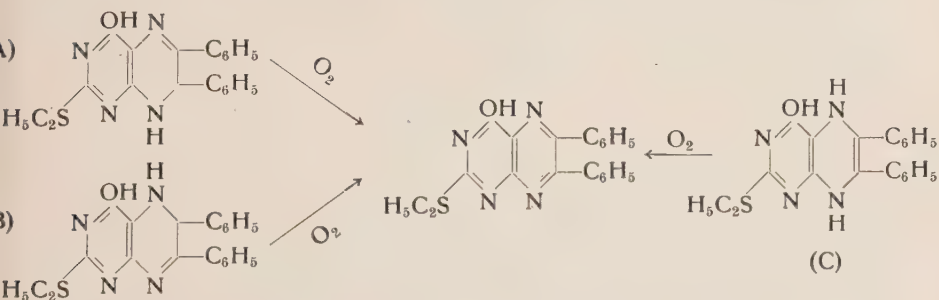
*) Siehe experimenteller Teil.

IV. Dihydropteridine

Arbeiten über Aryldihydropteridine wurden besonders intensiv von französischen Forschern seit 1948 durchgeführt.

In einer Arbeit über dieses Gebiet beobachtete *Pesson*, daß bei der Kondensation von 2-Äthylthio-6-oxy-4,5-diaminopyrimidin mit Benzoin, je nach Kondensationsbedingungen, zwei verschiedene Körper entstehen [33].

Beide Verbindungen sind 2-Äthylthio-6-oxy-8,9-diphenyl-dihydropteridine, jedoch mit verschiedenen physikalischen Eigenschaften. Während die eine Verbindung, welche in alkoholischer Lösung entsteht, rotorange gefärbt ist, ist die in essigsaurer Lösung gebildete Verbindung zitronengelb. Nachdem sich beide Formen durch Oxydation in 2-Äthylthio-6-oxy-8,9-diphenylpteridin überführen lassen, kann man annehmen, daß es sich um Isomere handelt, bei denen verschiedene Doppelbindungen hydriert sind. 2-Äthylthio-6-oxy-8,9-diphenylpteridin entsteht auch bei der Kondensation des Diaminopyrimidins mit Benzil.



Pesson untersuchte auch andere ähnliche Verbindungen und beobachtete, daß die tiefer gefärbte der beiden Verbindungen instabiler ist und z. B. durch Kochen mit Essigsäure in die stabilere, weniger gefärbte Form übergeführt werden kann. Jedoch war es unmöglich zu entscheiden, welche der Strukturformeln den beiden Isomeren zukommt.

In späteren Arbeiten [34], [35] wiederholte *Pesson* diese Versuche mit 2-Methyl-6-oxy-8,9-diphenylpteridin und stellte wieder das Auftreten von zwei Formen fest sowie die Möglichkeit einer Umwandlung der einen Form in die andere. Durch Bestimmung des aktiven Wasserstoffs konnte Formel C für beide Formen elimi-

nirt werden. Katalytische Hydrierung mit Platin und Wasserstoff zeigte, in Analogie zu ähnlichen Arbeiten von *O'Dell* und Mitarbeitern [36], daß wahrscheinlich Formel A der tiefer gefärbten, Formel B der helleren Form zukommt [37].

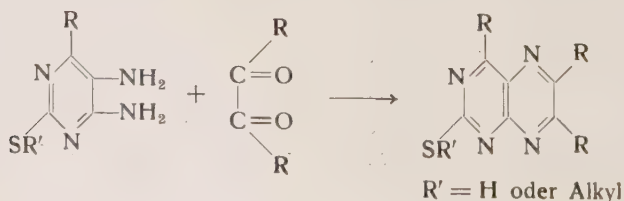
8-Hydroxy-dihydropteridine wurden auch von *Boon* und Mitarbeitern hergestellt [38]. Die englischen Autoren kondensierten 4-Chloro-5-nitropyrimidine mit α -Aminosäureestern, wobei 5-Nitro-4-pyrimidylamino-essigsäureester entstehen, die mit Raney-Nickel unter Ringschluß reduziert werden können. Durch Alkoholabspaltung bilden sich 8-Hydroxy-dihydropteridine. Für diese Kondensation ist die Nitrogruppe im Pyrimidinmolekül wichtig, da sie die Reaktionsfähigkeit der Cl-Gruppe erhöht. Mit nicht nitrierten Chloropyrimidinen geht diese Kondensation nicht. Die Kondensation spielt sich auch dann ab, wenn man anstatt α -Aminosäureester α -Aminoketone verwendet [39].

In allen beobachteten Fällen war es möglich, die Dihydropteridine mit alkalischen Kaliumpermanganatlösungen zu den entsprechenden ungesättigten Pteridinen zu oxydieren, so daß dies ein Weg ist, um Pteridine herzustellen, welche nach anderen Methoden viel schwerer zugänglich sind.

V. Thiopteridine

Das natürliche, im Harn vorkommende Thiopterin, Urothion, ist bereits 1943 von *Koschura* entdeckt worden [40]. Seither ist über synthetische Merkaptopteridine viel gearbeitet und eine große Zahl dieser Stoffe synthetisch hergestellt worden.

Zur Herstellung von Thiopteridinen kondensiert man Alkylthiopyrimidine mit verschiedenen Diketonen (siehe Darstellung von Alkylpteridinen). Auf diese Weise stellte *Steinbuch* [41] eine Reihe dieser Verbindungen her, indem er 2-Äthylthio-6-oxy-4,5-diaminopyrimidin mit verschiedenen Diketonen kondensierte. So entsteht beispielsweise mit Glyoxal das 2-Äthylthio-6-oxypteridin, mit Benzil das 2-Äthylthio-6-oxy-8,9-diphenylpteridin etc.



Gal, der von 2-Mercapto-4,5,6-triamino- und 2-Mercapto-6-oxy-4,5-diaminopyrimidin ausging, hat ebenfalls eine Reihe neuer Mercaptopteridine hergestellt und beschrieben [42].

Zum Unterschied von den meisten anderen Pterinen besitzen die Thiopterine scharfe Schmelzpunkte, so daß man bei ihrer Identifizierung nicht nur auf Spektren angewiesen ist. Ein weiterer Unterschied zwischen Thiopterinen und anderen Pterinen ist, daß fast alle Pterine in alkalischer Lösung fluoreszieren, während Thiopterine nur fluoreszieren, wenn man sie mit Wasserstoff-superoxyd behandelt [43].

VI. Aminopteridine und Alkylaminopteridine

Eine große Zahl der natürlichen und synthetischen Pterine hat an einem der beiden Ringe (hauptsächlich am Pyrimidinring) eine oder mehrere Aminogruppen. Daß sich diese Aminogruppen nicht identisch verhalten, wurde bereits von *Wieland* und *Purrmann* [44] und *Wieland* und *Liebig* [45] erkannt. In einer neueren Arbeit untersuchten *Taylor* und *Cain* [46] das Verhalten der Aminogruppe bei der Hydrolyse und stellten fest, daß ein Unterschied in der Reaktionsfähigkeit besteht, wenn die Aminogruppe in 2- oder in 6-Stellung des Pteridinmoleküls steht.

Während das verschiedene Verhalten der Aminogruppen in Leucopterin und Isoleucopterin bereits festgestellt worden war [44], [45], untersuchten die amerikanischen Autoren verschiedene mit Aminogruppen substituierte Pteridine, um herauszufinden, ob sich das verschiedenartige Verhalten dieser Gruppen nur auf Leucopterine beschränkt oder ob es sich um eine allgemeine Eigenschaft der Aminopterine handelt. An verschiedenen Verbindungen konnten sie beobachten, daß die Aminogruppe in 2-Stellung durch Einwirken von HNO_2 in eine OH-Gruppe übergeführt werden kann. So läßt sich z. B. 2-Amino-6-oxy-8,9-dimethylpteridin durch HNO_2 in 2,6-Dihydroxy-8,9-dimethylpteridin verwandeln. Interessanterweise hängt die Hydrolisierbarkeit der Aminogruppe von der Art der anderen Substituenten ab, die sich noch am Pteridinmolekül befinden. So läßt sich z. B. das 2-Amino-6-oxy-8,9-diphenylpteridin überhaupt nicht hydrolisieren, obwohl die Aminogruppe in 2-Stellung steht.

Befindet sich die Aminogruppe in 6-Stellung, so ist sie gegen die Einwirkung von HNO_2 unempfindlich. Hingegen ist sie gegen verdünnte Mineralsäuren unbeständig und läßt sich durch diese leicht durch Hydroxyl ersetzen. Durch Kochen mit 6*n*-Salzsäure wird daher 2,6-Diamino-8,9-dimethylpteridin in 2-Amino-6-oxy-8,9-dimethylpteridin übergeführt.

Die Autoren erklären das verschiedene Verhalten der Aminogruppen in 2- und 6-Stellung durch die Annahme, daß sich in 2-Stellung eine Aminogruppe befindet, während in 6-Stellung eine Iminogruppe vorliegt. Dies würde auch erklären, warum erstere gegen HNO_2 unstabil, gegen Säuren stabil ist, während letztere gerade das umgekehrte Verhalten zeigt (vgl. auch [47]).

Arbeiten über Pteridine mit alkylierten Aminogruppen sind erst in neuerer Zeit durchgeführt worden. *Forrest* und Mitarbeiter stellten eine Reihe dieser Verbindungen her, indem sie alkylierte Aminopyrimidine bzw. Alkylaminopyrimidine mit Diketonen kondensierten [48].

Alkylaminopteridine wurden auch von *Taylor* und *Cain* [49] und *Taylor* [50] synthetisiert und untersucht. Ausgehend von 6-Amino-2-mercaptopteridinen [42], gelang es den Autoren, durch Behandlung mit Alkylaminen 6-Amino-2-alkylaminopteridine herzustellen.

Die Alkylierung der relativ leicht zugänglichen Mercaptopteridine erfolgt unter ziemlich drastischen Bedingungen. Es ist nötig, die Reaktion im Bombenrohr bei hoher Temperatur durchzuführen, wobei die Reaktionsdauer etwa 10 Stunden beträgt.

Eine andere Synthese geht von Chlorpteridinen aus, welche mit Alkylaminen zur Reaktion gebracht werden. Auch ist eine direkte Alkylierung der Aminogruppen oft möglich, so daß letztere Methode bisweilen die bequemste ist, um diese Verbindungen herzustellen.

Alkylaminopteridine haben tiefe Schmelzpunkte und lösen sich wesentlich leichter in Wasser und organischen Lösungsmitteln als die entsprechenden nicht alkylierten Aminopteridine.

Die Abhängigkeit der Löslichkeit der Pterine in verschiedenen Lösungsmitteln von diversen Substituenten sowie andere physikalische Eigenschaften von Pterinen sind in einer umfassenden Arbeit von *Albert* und Mitarbeitern eingehender besprochen [51].

Interessant ist z. B. die Beobachtung, daß die Einführung von nur einer OH-, NH₂- oder SH-Gruppe genügt, um die Wasserlöslichkeit des Pterins hundertmal herabzusetzen. Es scheint sich hier aber um eine allgemeine Erscheinung bei heteroaromatischen Basen zu handeln, in denen mit Einführung solcher Substituenten eine Erhöhung der Stabilität des Kristallgitters stattfindet. Dies erklärt u. a. auch, warum die meisten dieser Pterine überhaupt nicht oder erst bei sehr hoher Temperatur schmelzen.

VII. Synthetische Pterinfarbstoffe

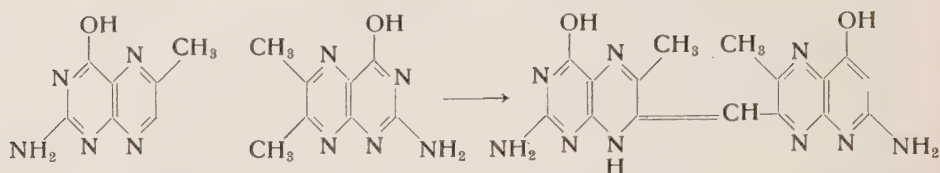
Pterinfarbstoffe kommen in der Natur ziemlich häufig vor, und diesem Umstand verdanken die Pterine eigentlich ihre Entdeckung [52]. Obschon es in letzter Zeit *Tschesche* und Mitarbeitern gelungen ist, einige der komplizierter gebauten Pterinfarbstoffe, wie Erythropterin und Ichtyopterin, aufzuklären [53], [54], kann an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen werden.

Wie schon vorher erwähnt wurde, beobachteten *Karrer* und *Schwyzer* das Auftreten von Farbreaktionen, wenn Gemische von 8- und 9-Methylpteridinen in verdünnter Schwefelsäure erhitzt werden [1]. In späteren Arbeiten [5], [56] untersuchten die Autoren diese Reaktion näher, und es gelang ihnen, durch Erhitzen eines Gemisches von 8- und 9-Methylpteridin größere Mengen Pteridinrot herzustellen und zu kristallisieren. Die Konstitution dieses Farbstoffes wurde von *Karrer* und *Nicolaus* aufgeklärt, indem sie durch Abbau 2-Amino-6-oxypyridin-9-carbonsäure und Isoxanthopterin isolierten [56].

An Hand von Farbreaktionen wurde von *Karrer* und Mitarbeitern eine systematische Untersuchung vorgenommen, um festzustellen, welche Gemische von Methylpteridinen oder Methylpteridinen und Pteridin Farbstoffe geben [57]. Eine rote Farbreaktion konnte bei folgenden Kombinationen beobachtet werden: 9-Methylpteridin und Pteridin sowie 8,9-Dimethylpteridin und Pteridin, während ein Gemisch von 8-Methylpteridin und Pteridin eine grüne Farbreaktion zeigte.

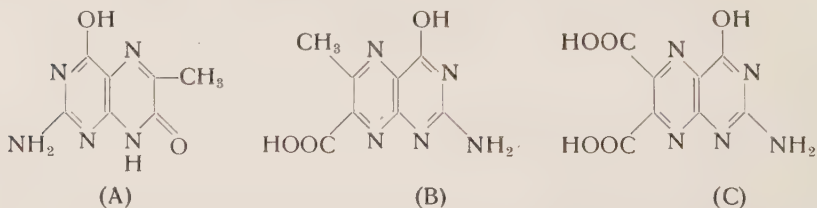
Die Isolierung und Strukturaufklärung von Dimethylpteridinrot wurde von *Karrer* und *Feigl* durchgeführt [19]. Der Farbstoff entsteht aus einem Gemisch von 8-Methyl-2-amino-6-oxypyridin

und 8,9-Dimethyl-2-amino-6-oxypteridin durch Oxydation mit Sauerstoff in saurer Lösung:



Dimethylpteridinrot kristallisiert in langen, roten Nadeln, die sich in konz. Schwefelsäure, Salzsäure und Ameisensäure mit roter Farbe lösen. Der Farbstoff läßt sich mit Platin und Wasserstoff in ameisensaure Lösung hydrieren und geht unter Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff in eine gelbe Verbindung über.

Durch Abbau mit Ozon entstanden aus Dimethylpteridinrot 8-Methylisoxanthopterin (A) und 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin-9-carbonsäure (B). Letztere konnte durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in die bekannte 2-Amino-6-oxypteridin-8,9-dicarbonsäure übergeführt werden (C).

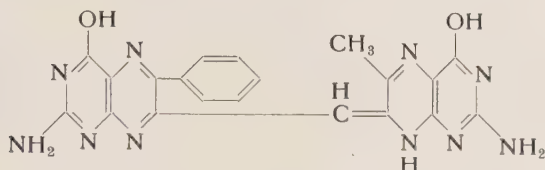


Es war anzunehmen, daß längere aliphatische Seitenketten in 8- und 9-Stellung des Pteridinmoleküls die Kondensation mit 8-Methylpteridin nicht verhindern würden. Qualitative Versuche zur Herstellung eines Farbstoffes aus 8,9-Dipropyl-2-amino-6-oxypteridin verliefen positiv. Von einer näheren Untersuchung dieses Farbstoffes sahen wir ab.

Weitaus interessanter schien hingegen die Herstellung aromatischer Pterinrotfarbstoffe. Es ließ sich keineswegs voraussagen, ob aromatische Substituenten in 8- und 9-Stellung eine Kondensation mit 8-Methylpteridin gestatten würden. Untersucht wurden folgende Kombinationen*): 2-Amino-6-oxy-9-phenylpteridin mit 2-Amino-6-oxy-8-methyl und mit 8,9-Dimethylpteridin. 2-Amino-6-oxy-8,9-dibenzylpteridin mit 2-Amino-6-oxy-8-phenylpte-

*) Siehe experimenteller Teil.

ridin (bzw. 8,9 Dimethylpteridin) sowie 2-Amino-6-oxy-8-phenyl-9-methylpteridin mit 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin. Von den bisher untersuchten aromatischen Pteridinen gelang eine Kondensation zu einem roten Farbstoff nur mit 8(9)-Phenyl-9(8)-methyl-2-amino-6-oxypteridin und 8-Methyl-2-amino-6-oxypteridin. Der Farbstoff dürfte in Analogie zu anderen Pterinrotfarbstoffen folgende Formel haben:



Anderere aromatische Pteridine, mit welchen wir Kondensationen mit 8-Methylpteridin versuchten, gaben bisher keine positiven Ergebnisse. Diese Beobachtungen dürften sich in einigen Fällen durch sterische Hinderung erklären lassen. So konnten wir z. B. beim Erhitzen eines Gemisches von 2-Amino-6-oxy-8,9-dibenzylpteridin und 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin keine Reaktion feststellen.

Andererseits konnte auch bei Kondensationsversuchen von Phenylpteridin mit 8-Methylpteridin und 8,9-Dimethylpteridin kein Auftreten einer Farbreaktion beobachtet werden.

Die Resultate, die von *Karrer* und Mitarbeitern erhalten worden sind [57], scheinen darauf hinzuweisen, daß eine Kondensation zu Pteridinrotfarbstoffen nur dann eintritt, wenn eines der beiden zu kondensierenden Pteridine eine freie 9-Stellung besitzt. Die andere Bedingung ist die Anwesenheit einer $-\text{CH}_2\text{R}$ -Gruppe in 9-Stellung des zweiten Pteridins ($\text{R} = \text{Alkyl}$ oder H). Eine analoge Überlegung dürfte auch für aromatische Pteridine gelten, so daß man demnach auch bei Kondensationsversuchen von 8-Methylpteridin und 9-Phenylpteridin negative Resultate erwarten dürfte.

Nachdem bei der Kondensation von Phenylmethylidiketon mit 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin ein Pteridin entsteht, welches mit 8-Methylpteridin einen Farbstoff gibt, sollte man nach obiger Theorie annehmen dürfen, daß sich in diesem Pteridin die Methylgruppe in 9-Stellung, die Phenylgruppe in 8-Stellung befindet.

Experimenteller Teil

Das bei allen Pteridinsynthesen verwendete Ausgangsmaterial 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin wurde nach einer Methode von *Traube* [58] aus Guanidinhydrochlorid und Cyanessigester hergestellt.

I. Kondensationen von Pentosen mit 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin. Herstellung von Acetylderivaten dieser Kondensationsprodukte

A. Kondensation von l-Arabinose mit Triaminooxypyrimidin

Zur Herstellung dieses Kondensationsproduktes benützten wir eine Methode, die etwas verschieden war von der von *Karrer* und Mitarbeitern [21] verwendeten.

2,7 g Triaminooxypyrimidinsulfat wurden in einer Lösung von 2 g Natriumacetat und 2 ccm Eisessig in 250 ccm Wasser gelöst und in Anwesenheit von 1,7 g Borsäure und 1,4 g Hydrazinhydrat mit 2 g 1-Arabinose kondensiert.

Nach einer Stunde Erhitzen (80–90 °C, unter Stickstoff) konnte die Ausscheidung größerer Mengen braunen Niederschlages beobachtet werden. Die Kondensation wurde nach 5 Stunden unterbrochen. Nach der Filtration isolierten wir 1,1 g eines bräunlichen Niederschlages, der aus heißem Wasser mehrmals umkristallisiert wurde.

Wir erhielten so eine hellgelbe, kristalline Verbindung von der spez. Drehung $[\alpha]_D = +9,4^\circ$.

$C_9H_{11}O_4N_5$	Ber. C 42,69	H 4,39%
(253,2)	Gef. C 42,67	H 4,92%

B. Acetylierung des 2-Amino-6-oxy-9(8)-erythro-trioxy-propylpteridins

Das oben beschriebene Kondensationsprodukt wurde vier Stunden im Vakuum bei 100 °C getrocknet. Die Acetylierung erfolgte in siedendem Essigsäureanhydrid, dem eine kleine Menge Pyridin (2:50) zugefügt wurde.

Nach etwa 20 Minuten Erhitzen hatte sich der größte Teil der Verbindung gelöst. Nach Filtration wurde das Essigsäureanhydrid im Vakuum abdestilliert. Den Rückstand, eine braune pulverförmige Substanz, haben wir im Vakuum über Natronlauge getrocknet, das Rohprodukt in Aceton gelöst, mit Äther ausgefällt und schließlich aus Äthylacetat umkristallisiert. Wir erhielten so hellgelbe, kristalline Acetate.

$C_{17}H_{19}O_8N_5$	Ber.	C 48,45	H 4,51%
(421,3)	Gef.	C 49,08	H 4,24%

C. Kondensation von d-Xylose mit Triaminoxypyrimidin

Unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen wurden 2 g d-Xylose mit 2,7 g Triaminoxypyrimidin-sulfat kondensiert. Die Reaktion verlief wesentlich schneller als mit Arabinose, und das erhaltene Kondensationsprodukt war beträchtlich heller. Wir erhielten aus 2 g Xylose 1,9 g einer hellbraunen Verbindung. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser lag eine hellgelbe, kristalline Verbindung von der spez. Drehung $[\alpha]_D = -72^\circ$ (0,1 n-NaOH) vor.

$C_9H_{11}O_4N_5$	Ber.	C 42,69	H 4,39%
(253,2)	Gef.	C 42,52	H 4,69%

D. Versuch zur Acetylierung des 2-Amino-6-oxy-9(8)-d-threo-trioxy-propyl-pteridins

Unter den oben beschriebenen Bedingungen versuchten wir das Kondensationsprodukt zu acetylieren. Trotz sehr langen Erhitzens trat keine Lösung, sondern nur eine starke Verdunklung des Reaktionsgemisches ein. Erst nach Beifügung von sehr viel Pyridin (1:1 Pyridin-Essigsäureanhydrid) löste sich die Substanz auf. Nach dem Eindampfen erhielten wir ein dunkles, zähflüssiges Harz, welches nicht gereinigt werden konnte.

II. Versuche mit Methylpteridinen

Die 2-Amino-6-oxy-8- bzw. 9-methylpteridine wurden nach einer Methode von *Forrest* und *Walker* [4] hergestellt und über die Acetylderivate gereinigt [1]. Die Verbindungen haben wir zur Prüfung ihrer Einheitlichkeit zu den entsprechenden Carbonsäuren oxydiert [18]. Von der Überlegung ausgehend, daß in Methylpteridin eine reaktionsfähige Methylgruppe vorhanden ist, wurden Versuche ausgeführt, um diese zur Reaktion zu bringen. Nachdem jedoch diese Versuche negativ verlaufen sind, werden sie hier nur ganz kurz beschrieben.

A. Kondensationsversuche mit Benzaldehyd

a) 8-Methylpteridin wurde in Äthanol gelöst und mit der gleichen Menge frisch destillierten Benzaldehyds vier Stunden im Bombenrohr auf 100 °C erhitzt. Die Lösung blieb bei dieser Behandlung unverändert, und es konnte nach Aufarbeitung das Ausgangsmaterial zurückerhalten werden.

b) 8-Methylpteridin wurde mit Benzaldehyd in Essigsäureanhydridlösung mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht. Auch bei dieser Behandlung konnte keine Veränderung des Ausgangsmaterials beobachtet werden.

c) Obiger Versuch wurde wiederholt, aber diesmal mit Zusätzen von Kondensationsmitteln. Bei Zusatz von wasserfreiem Zinkchlorid trat schon nach kurzem Erhitzen eine Verharzung des Reaktionsgemisches ein. Wir versuchten, die Kondensation auch mit Bortrifluorid als Katalysator durchzuführen, wobei es gelang, nach umständlicher Aufarbeitung ein Produkt zu isolieren, welches, außer den beiden charakteristischen Pterinmaxima, noch ein drittes Maximum im UV-Spektrum zeigte. Eine nähere Untersuchung des Produktes wurde nicht durchgeführt.

B. Kondensationsversuche mit Phthalsäureanhydrid

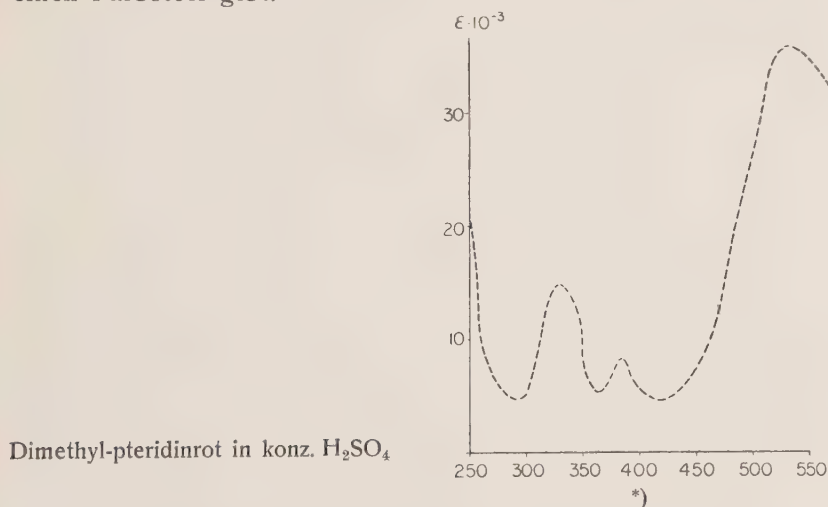
a) Zu einer Schmelze von einigen Gramm Phthalsäureanhydrid wurde eine kleine Menge 8-Methylpteridin zugefügt und die Mischung auf 150–160 °C erhitzt. Es gelang nicht, ein Kondensationsprodukt zu isolieren.

b) Kondensationsversuche in Anwesenheit von Kondensationsmitteln, wie Zinkchlorid oder Bortrifluorid, führten ebenfalls nicht zum Ziel.

III. Dimethylpteridinrot

A. Herstellung und Reinigung

Der Farbstoff wurde hergestellt, indem man ein Gemisch von 10 g 8,9-Dimethyl-2-amino-6-oxypyteridin und 9 g 8-Methyl-2-amino-6-oxypyteridin in 700 ccm 25%iger Salzsäure löste und die Mischung unter Einleiten von Sauerstoff 16 Stunden erhitze. Es ist notwendig, das 8-Methylpteridin vor der Kondensation über das Acetat zu reinigen, da es, wie wir wissen, mit dem isomeren 9-Methylpteridin, welches bei seiner Bildung auch stets auftritt, einen Farbstoff gibt.



Bei der Kondensation färbt sich die zunächst gelbe Lösung schon nach kurzer Zeit rötlich und wird im Verlaufe von etwa einer Stunde dunkelrot. Nach 16stündigem Erhitzen erhielten wir 8,5 g Farbstoff. Bei weiterem Erhitzen (nochmals 24 Stunden)

*) Wellenlängen sind jeweils in $\text{m}\mu$ angegeben.

bildeten sich weitere 3 g des Pigmentes. Die Ausbeute sowie das Aussehen des Rohproduktes hängen von der Reinheit der Ausgangsmaterialien ab. Es kam gelegentlich vor, daß das Rohprodukt fast völlig kristallin ausfiel, häufiger war es anfangs amorph. Bei Verwendung von reinem Sauerstoff verläuft die Reaktion schneller als beim Einleiten von Luft. Sie ließ sich in Schwefelsäure oder Salzsäure ausführen.

Das Rohprodukt wurde durch häufiges Ausziehen mit 50 ccm Portionen heißer 2n-Salzsäure gereinigt. Da der amorphe Teil des Farbstoffes in Salzsäure besser löslich ist als der kristalline, war eine weitgehende Trennung der beiden Anteile auf diesem Wege möglich. Die kristalline Fraktion wurde sodann aus 3n-Salzsäure umkristallisiert. Der Farbstoff kristallisiert in büschelförmigen, langen Nadeln. Sein Spektrum wurde in konz. Schwefelsäure aufgenommen.

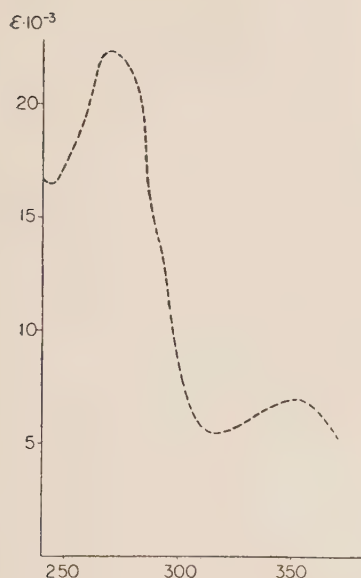


Eine Entfernung des Kristallwassers war nicht möglich, da sich der Farbstoff beim Trocknen bei höherer Temperatur zersetzt.

B. Hydrierung des Dimethylpteridinrots

410 mg reiner, kristallisierter Farbstoff wurden in 80 ccm reinsten Ameisensäure gelöst und mit Wasserstoff unter kräftigem Schütteln in Gegenwart von Platin (80 mg) hydriert.

Die Verbindung nahm fast sofort Wasserstoff auf, die tiefrote Lösung des Farbstoffes veränderte sich im Laufe von einer Stunde und wurde langsam braun bis gelblich braun. Nach drei Stunden war die Wasserstoffaufnahme nach Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff beendet. Das Platin haben wir in Wasserstoffatmosphäre abfiltriert und die Lösung bei 12 mm Druck im Wasserstoffstrom zur Trockene eingedampft. Der braune Rückstand wurde in sorgfältig ausgekochtem Wasser aufgenommen, wobei der größte Teil in Lösung ging. Beim Abkühlen des Filtrates fiel eine braune Verbindung aus, welche abgenutscht und mit Alkohol und Äther gewaschen wurde. Ausbeute 320 mg. Zur weiteren Reinigung dieses Hydrierungsproduktes haben wir es nochmals in gekochtem Wasser gelöst, die Lösung mit Tierkohle



Hydriertes Dimethyl-pteridinrot
in konz. H_2SO_4

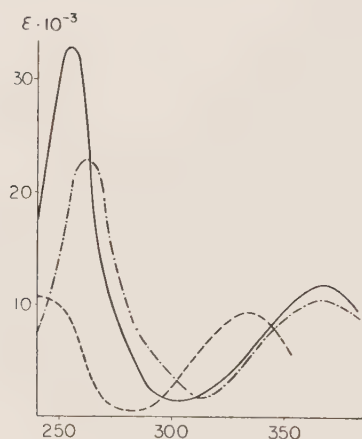
behandelt und der Kristallisation überlassen. Ausbeute 250 mg einer gelblich-bräunlichen Verbindung. Das Spektrum hat man in konz. Schwefelsäure aufgenommen. Das Produkt wurde im Hochvakuum über P_2O_5 bei $140-150^\circ$ getrocknet.



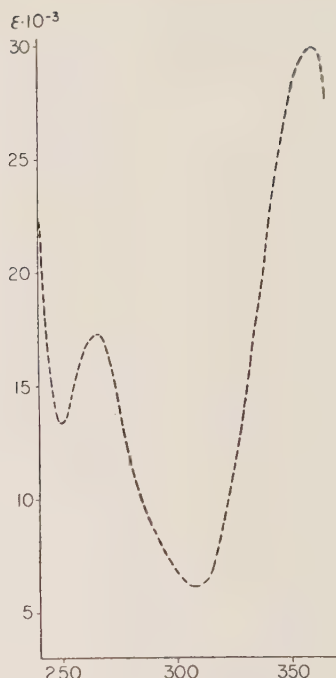
C. Ozonabbau des Dimethylpteridinrots

1 g des gereinigten Farbstoffes wurde in 100 ccm reiner Ameisensäure gelöst und in diese Lösung bei etwa $10^\circ C$ Ozon (0,8%) eingeleitet. Nach einigen Stunden trat Aufhellung der dunkelroten Lösung ein, und nach 10 Stunden, als die Lösung orangefarben geworden war, haben wir die Ozonisierung unterbrochen.

Die Ameisensäure wurde bei $20-30^\circ$ und 12 mm zur Trockene verdampft. Es blieb ein orangefarbiger Rückstand zurück, den wir in verdünnter Salzsäure aufnahmen und mit einigen Tropfen Perhydrol 20 Minuten erwärmten. Darauf wurde filtriert und der Rückstand nochmals mit viel heißer Salzsäure ausgekocht.



- 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin-9-carbonsäure in 0,1-n. NaOH
 --- 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin-9-carbonsäure in 0,1-n. HCl
 - · - 2-Amino-6-oxy-pteridin-8,9-dicarbonsäure in 0,1-n. NaOH



Phenylisoxanthopterin in 0,1-n. NaOH
(vgl. S. 36)

Beim Abkühlen fiel ein Niederschlag I aus. Dieser wurde in 15 ccm 0,2 n-NaOH gelöst, die Lösung in der Wärme mit Tierkohle behandelt und in 30 ccm 2,5 n-Salzsäure eingetragen. Beim Abkühlen auf etwa 40—50° fiel ein brauner Niederschlag aus. Er wurde aus Natriumcarbonatlösung als in der Kälte nicht leicht lösliches Natriumsalz zweimal umkristallisiert. Dadurch gelang eine Trennung vom leicht löslichen Natriumsalz der 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin-9-carbonsäure. Zuletzt wurde das Natriumsalz in 10 ccm 0,1 n-NaOH aufgelöst und in 50 ccm 2n-Salzsäure eingetragen. Das so erhaltene Produkt war fast farblos. Die Analyse ergab Werte, welche mit jenen des 8-Methyl-isoxanthopterin übereinstimmen.

$C_7H_7O_2N_5$	Ber.	C 43,51	H 3,63	N 36,24%
(193,05)	Gef.	C 42,91	H 3,70	N 36,34%

Das Absorptionsspektrum des 8-Methyl-isoxantopterins in 0,1 n-Salzsäure besaß Absorptionsmaxima bei 289—290 und 336—337 m μ .

Das nach Filtration von Niederschlag I (Methylisoxanthiopterin) erhaltene Filtrat wurde auf pH 6 gebracht, wobei 350 mg eines braunen Niederschlages ausfielen. Versuche, diesen aus 8%iger Sodalösung über das Natriumsalz zu reinigen, führten nicht zum Ziel, indem die so erhaltenen Produkte immer noch sehr dunkel waren. Eine Reinigung gelang erst, als das Produkt in 0,25 n-NaOH gelöst und bei 70—80° mit Kaliumpermanganat (gesättigte Lösung, kleiner Überschuß) eine Stunde lang behandelt wurde. Nach Abtrennung des MnO₂-Niederschlages haben wir das heiße Filtrat auf pH 2 gebracht, wobei beim Abkühlen eine gelbe Verbindung ausfiel. Diese wurde abfiltriert, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen, in 5 ccm 0,1 n-NaOH gelöst und mit dem gleichen Volumen 10 n-NaOH verdünnt. Beim Stehen über Nacht kristallisierte das Natriumsalz in langen, nadelförmigen Kristallen. Der größere Teil des Natriumsalzes wurde in die freie Säure übergeführt, indem wir es in 25 ccm Wasser lösten und die Lösung in der Wärme mit 0,1 n-HCl auf pH 2 brachten. Die so erhaltene freie Säure wurde nach dem Trocknen zur Analyse gegeben. Diese zeigte das Vorliegen von 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin-9-carbonsäure.

C ₈ H ₇ O ₃ N ₅	Ber.	C 43,24	H 3,60%
(221,05)	Gef.	C 43,39	H 3,61%

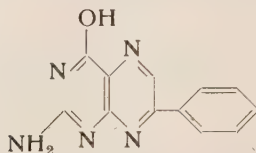
Das Absorptionsspektrum wurde in 0,1 n-NaOH und 0,1 n-HCl aufgenommen. Einen Teil der Verbindung haben wir mit Kaliumpermanganat in der Siedehitze zu 2-Amino-6-oxypteridin-8,9-dicarbonsäure weiteroxydiert. Wir haben die Monocarbonsäure in 0,25 n-NaOH gelöst und mit einem Überschuß von Permanganat bei Siedehitze vier Stunden behandelt. Nach dem Abfiltrieren des MnO₂ wurde das Filtrat auf pH 2 gebracht und die ausgefallene 2-Amino-6-oxypteridin-8,9-dicarbonsäure über das Natriumsalz gereinigt.

C ₈ H ₅ O ₅ N ₅	Ber.	C 38,24	H 2,00%
(251)	Gef.	C 38,11	H 2,22%

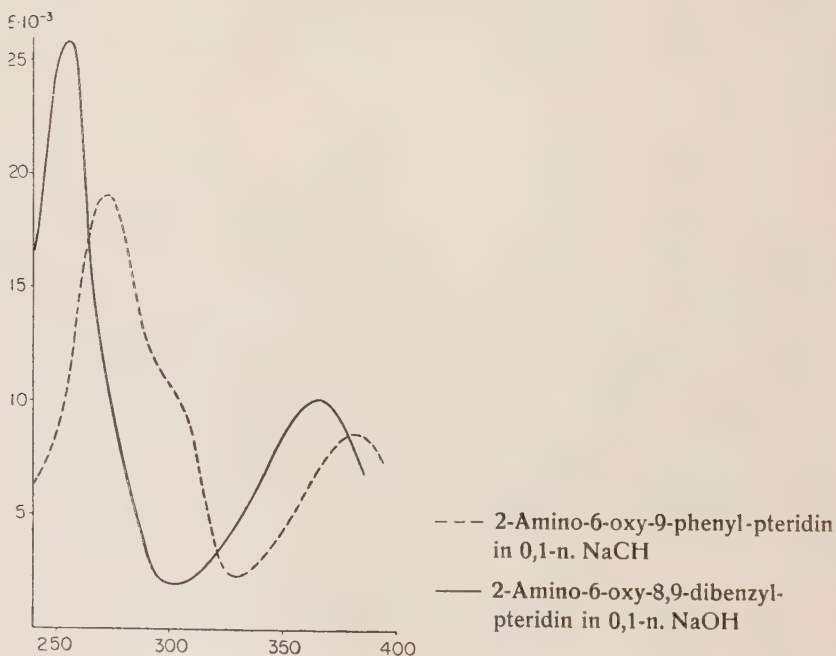
Das Spektrum wurde in 0,1 n-NaOH aufgenommen.

IV. Phenyl-pteridine und Phenyl-pteridinrotfarbstoffe

A. Herstellung von 2-Amino-6-oxy-9-phenylpteridin



Bei der Herstellung aromatisch substituierter Pteridine aus Triamino-oxypyrimidin und aromatischen Diketonen bzw. Acyloinen beobachteten wir, daß es manchmal günstiger ist, die Reaktion in Äthylenglykol statt in wässrigen Lösungen auszuführen. Wegen der Wasserunlöslichkeit der aromatischen Diketone vermeidet man auf diese Weise das Auftreten von zwei Phasen, welche die Reaktion sehr verzögert oder überhaupt verhindert. 6 g 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin wurden in 60 ccm Äthylenglykol aufgeschwemmt und die Mischung im Ölbad auf 110 bis 115° erhitzt, wobei der größte Teil des Pyrimidins in Lösung ging. Darauf wurde eine Lösung von 4 g Phenylglyoxal in 10 ccm Äthylenglykol zugefügt. Nach kurzer Zeit konnte das Ausfallen



einer gelben Verbindung beobachtet werden. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde auf 110—120° gehalten und die ausgefallene hellgelbe Verbindung (3,8 g) abfiltriert. Nach dem Waschen des Niederschlages mit viel Wasser, warmem Alkohol und Äther wurde er aus 20%iger Salzsäure umkristallisiert. Wir erhielten so 3,3 g einer hellgelben, kristallinen Verbindung.

B. Papierchromatographie des 2-Amino-6-oxy-phenylpteridins

Es wurden zunächst Vorversuche ausgeführt, um festzustellen, ob ein Gemisch von Isomeren vorliegt. Die Substanz wurde in Ammoniak gelöst und die filtrierte Lösung auf einen Streifen Papier aufgetragen. Diesen haben wir nach drei Stunden Akklimatisieren in einem Reagensglas in das Eluierungsmittel eingetaucht, wobei der Flüssigkeitsspiegel etwa 3 cm unterhalb des Auftragungsfleckes war. Von den verschiedenen ausprobierten Eluierungsmitteln bewährte sich am besten ein Gemisch von 3.5 Teilen n-Butanol und 1 Teil 80%igem Ammoniak. Die starke Fluoreszenz der Pteridine ermöglichte eine leichte Untersuchung des Chromatogramms im U.V.-Licht. Es stellte sich heraus, daß tatsächlich zwei Verbindungen vorlagen. Zur Trennung größerer Mengen wurde eine etwa 80 cm lange Glasröhre von etwa 8 cm Durchmesser benutzt, die mit Papierpulver (Whatman) gefüllt war. Wir lösten jeweils 60—80 mg Phenylpteridin in etwa 10 ccm 20%igem Ammoniak und adsorbierten die filtrierte Lösung auf Papierpulver. Dieses wurde nach dem Trocknen zu oberst auf die gewaschene Kolonne aufgetragen und mit dem oben beschriebenen Eluierungsmittel eluiert. Die Durchlaufsfractionen haben wir in Mengen von je 12 ccm separat aufgefangen. Im ganzen wurden 72 Fractionen erhalten und untersucht. Aus den Fractionen 12—19 gelang die Isolierung einer kristallinen Verbindung, welche nach zweimaligem Umkristallisieren aus 20%iger Salzsäure zur Analyse gegeben wurde.

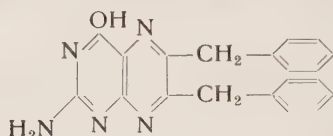
$C_{12}H_9ON_5 \cdot 1 H_2O$	Ber. C 56,02	H 4,27%
(257,2)	Gef. C 55,86	H 4,04%

Eine Entfernung des Kristallwassers gelang ohne Zersetzung der Verbindung nicht. Eine Durchsicht der Literatur zeigte, daß dies bei sehr vielen der synthetischen Pterinen der Fall ist.

Eine Wiederholung des Papierchromatogramms mit der so erhaltenen Substanz ergab, daß nunmehr kein Gemisch vorlag. Eine Aufarbeitung der sehr kleinen Mengen der anderen Isomeren wurde nicht versucht. Wir versuchten, die Verbindung mit 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin sowie mit 8,9-Dimethylpteridin zu einem Farbstoff zu kondensieren. Nachdem jedoch dieser nicht entstand, glauben wir annehmen zu dürfen, daß die Phenylgruppe in 9-Stellung steht (vgl. theoretischer Teil).

Die chromatographische Trennung unserer Substanz haben wir hier so eingehend besprochen, weil sie bei solchen Pterinen bisher anscheinend nur qualitativ, nicht aber quantitativ durchgeführt worden ist.

C. Herstellung von 2-Amino-6-oxy-8,9-dibenzylpteridin

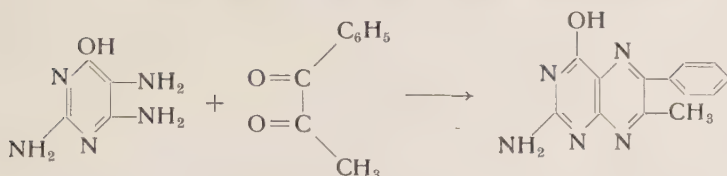


17,5 g Triaminooxypyrimidinsulfat wurden in einer Lösung von 11 g Natriumacetat und 8 g Borsäure in 200 ccm Wasser aufgeschwemmt. Zu diesem Gemisch wurde eine Lösung von 16,8 g Diphenylacetoin [59], [60] in 100 ccm Äthanol zugefügt. Die Mischung hielt man unter Einleiten von Stickstoff und unter starkem Rühren drei Stunden bei 95—100°. Dann wurde bei Zimmertemperatur filtriert und der Niederschlag (9,5 g) mit viel Wasser und Äthanol gewaschen. Das Produkt haben wir zweimal aus ln-HCl umkristallisiert (Tierkohle) und auf diese Weise 8,6 g einer nahezu farblosen, kristallinen Verbindung erhalten.

$C_{20}H_{17}ON_5 \cdot 1 H_2O$	Ber.	C 66,48	H 5,26	N 19,40%
(361,2)	Gef.	C 66,65	H 5,07	N 19,72%

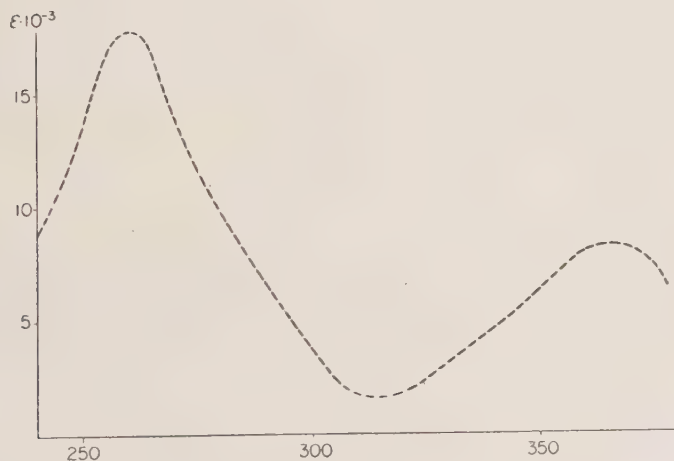
Auch hier gelang eine Entfernung des Kristallwassers nicht. Wie zu erwarten war, zeigte ein Papierchromatogramm die Einheitlichkeit der Verbindung. In alkalischer Lösung zeigt sie eine intensiv bläuliche Fluoreszenz. Versuche, die Verbindung mit 8-Methylpteridin zu einem Farbstoff zu kondensieren, verliefen negativ (vgl. theoretischer Teil).

D. Herstellung von 2-Amino-6-oxy-8-phenyl-9-methylpteridin



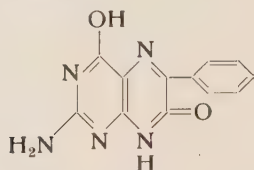
5 g Triaminooxypyrimidin wurden in Anwesenheit von 2,8 g Natriumacetat und 2 g Borsäure in einem Volumen von 150 ccm Wasser mit 3 g Phenylmethyldiketon [61] kondensiert. Es empfiehlt sich, die Kondensation bei 95—100° in Stickstoffatmosphäre unter Rühren durchzuführen. Der Niederschlag (2,1 g) wurde in 2n-HCl aufgenommen, wobei beobachtet wurde, daß kleine Mengen gelber Substanz nicht in Lösung gingen. Diese lösten sich jedoch gut in Laugen und zeigten eine überraschend starke violette Fluoreszenz. Die Aufarbeitung der Verbindung wird nachstehend beschrieben. Das Filtrat haben wir mit Tierkohle behandelt und im Vakuum eingengt. Beim Stehen über Nacht fiel eine hellgelbe, kristalline Verbindung aus. Diese wurde nach dem Trocknen analysiert.

$C_{13}H_{11}ON_5$	Ber.	C 61,66	H 4,34%
(243,2)	Gef.	C 61,42	H 4,72%



2-Amino-6-oxy-8-phenyl-9-methyl-pteridin in 0,1-n. NaOH

E. Herstellung von Phenylisoxanthopterin



Überraschenderweise zeigte ein Papierchromatogramm, daß die Verbindung einheitlich war. Die Verbindung fluoresziert in alkalischen Lösungen bläulich, und ihr U.V.-Spektrum besitzt Maxima bei 260 und 365—368 $m\mu$.

Die bei der Kondensation von Triaminooxypyrimidin und Phenylmethyldiketon entstandene, in Salzsäure unlösliche Verbindung (siehe oben) wurde in einer kleinen Menge 0,1 n-NaOH gelöst, worauf ein gleiches Volumen einer gesättigten NaOH-Lösung zugefügt wurde. Beim Stehen kristallisierte nach einiger Zeit ein weißes Natriumsalz aus. Dieses hat man abgenutscht, in Wasser gelöst und die Lösung in der Wärme mit verdünnter Salzsäure auf pH 5 gebracht. Wir erhielten so eine fast weiße, kristalline Verbindung. Ihr U.V.-Spektrum zeigte wesentlich höhere Extinktionen im zweiten Maximum, ein Befund, den wir bei Pterinspektren bisher nur beim Isoxanthopterin beobachtet hatten. Unsere Überlegung, daß bei der Oxydation von Propiophenon mit Selendioxyd neben Phenylmethyldiketon auch Phenylglyoxylsäure entsteht und daß das letztere sich mit Triaminooxypyrimidin zu Phenylisoxanthopterin kondensiert hatte, wurde durch die Analyse bestätigt.

$C_{12}H_9O_2N_3$	Ber. C 56,47	H 3,53%
(255,2)	Gef. C 55,97	H 3,50%

Zum Beweis unserer Annahme synthetisierten wir das Phenylisoxanthopterin aus Triaminooxypyrimidin und Phenylglyoxylsäure in Äthylenglykol. Die so erhaltene Verbindung hatte ein identisches Spektrum, und die Analyse ergab C 56,63 und H 4,00 %.

Mittels Papierchromatographie stellten wir fest, daß kein Gemisch der Isomeren vorlag, sondern daß die Verbindung einheitlich ist.

F. Oxydationen aromatischer Pteridine mit Kaliumpermanganat

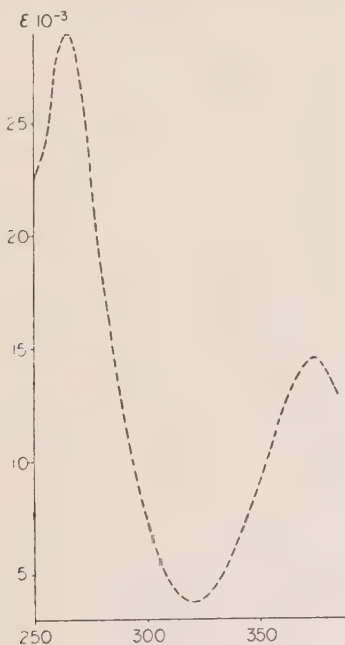
a) Versuch einer Oxydation von Phenylpteridin

400 mg Portionen von Phenylpteridin wurden jeweils in 100 ccm 0,1n-NaOH gelöst und mit überschüssigem Permanganat bei verschiedenen Temperaturen behandelt. Bei keinem der Versuche konnte außer dem Ausgangsmaterial irgend eine andere Verbindung isoliert werden. Es scheint, daß viel drastischere Bedingungen nötig sind, um das Pterin abzubauen.

b) Oxydation von 2-Amino-6-oxy-8-phenyl-9-methylpteridin

200 mg Phenylmethylpteridin wurden in 60 ccm 0,5n-NaOH gelöst, diese Lösung auf 95—100° erhitzt und solange portionenweise festes Kaliumpermanganat zugefügt, bis ein deutlicher Überschuß vorhanden war. Nach sieben Stunden hatte man die Lösung heiß filtriert, das überschüssige Permanganat mit Äthanol zerstört und das Filtrat mit verdünnter Salzsäure auf pH 5 gebracht. Beim Einengen im Vakuum erhielten wir eine hellgelbe Verbindung. Die Substanz wurde öfters mit heißem Wasser und

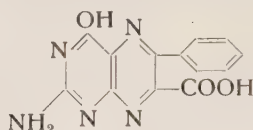
2-Amino-6-oxy-8-phenyl-pteridin-
9-carbonsäure in 0,1-n. NaOH



Äthanol gewaschen, über Natriumsalz gereinigt (siehe Phenylisoxanthopterin) und schließlich als freie Säure isoliert.

$C_{13}H_9O_3N_5 \cdot 1 H_2O$ Ber. C 51,82 H 3,32%
(291,2) Gef. C 51,65 H 3,48%

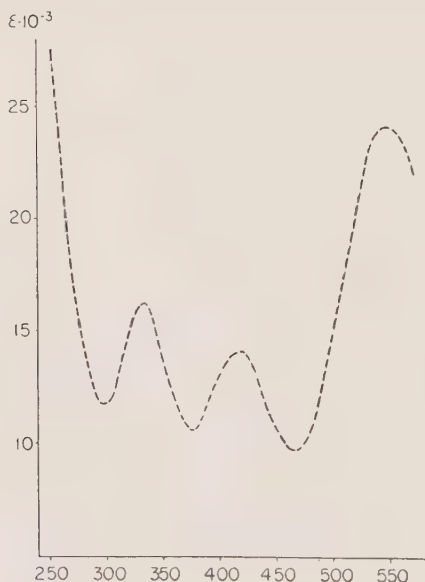
Die Substanz scheint folgende Strukturformel zu haben:



Sie zeigt in alkalischer Lösung eine bläuliche Fluoreszenz. Das U.V.-Spektrum wurde in 0,1 n-NaOH aufgenommen. Die beobachteten Maxima lagen bei 264—266 $m\mu$ und bei 372—375 $m\mu$.

G. Phenylpteridinrot

5 g 2-Amino-6-oxy-8-phenyl-9-methylpteridin und 3,6 g 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridin wurden in 150 ccm 25%iger Salzsäure gelöst. Wir erhitzen die Lösung 20 Stunden unter Einleiten von Sauerstoff, wobei sie sich zunächst dunkler, dann bräunlich und schließlich nach einigen Stunden dunkelrot färbte. Es



Phenylpteridinrot in konz. H_2SO_4

konnten 450 mg Farbstoff isoliert werden. Die Reaktion erfolgt demnach sehr langsam, und es wird zur Gewinnung größerer Mengen des Pigmentes viel längeres Erhitzen nötig sein, wenn es nicht möglich ist, Kondensationsmittel zu finden, die die Reaktion beschleunigen. Der Farbstoff wurde, wie bei Dimethylpteridinrot beschrieben, mit Salzsäure ausgezogen und die schwerer löslichen Fraktionen nochmals aus Salzsäure umkristallisiert. Nach viermaligem Umkristallisieren erhielten wir einen Farbstoff mit folgender Analyse:

$C_{20}H_{15}O_2N_{10} \cdot 2 H_2O$	Ber. C 51,82	H 4,06%
(427)	Gef. C 51,99	H 3,63%

Der Farbstoff löst sich in konz. Schwefelsäure mit roter Farbe. Das U.V.-Spektrum wurde in konz. Schwefelsäure aufgenommen. Es zeigte wie die anderen Spektra der Pteridinfarbstoffe ausgeprägte Maxima.

V. Untersuchungen über das Alkaloid Lofanterin

Das in den folgenden Arbeiten verwendete Material stammt aus der brasilianischen Pflanze *Lophantera lactescens* und wurde uns freundlicherweise von Herrn Dr. O. Ribeiro (Instituto Químico do Jardim Botânico, Rio de Janeiro) zur Verfügung gestellt.

Wir kristallisierten das Rohprodukt vom Schmelzpunkt 162 bis 166⁰ einige Male aus heißem Wasser um, bis der Schmelzpunkt bei 171—172⁰ konstant blieb. Das so erhaltene Produkt war schneeweiß, nadelförmig kristallin und leicht löslich in heißem Wasser, Methanol, Äthanol, Chloroform, Aceton sowie in verdünnten Säuren. In Äther ist es unlöslich, und in Laugen löst es sich nur in der Hitze.

A. Analyse, Molekulargewicht, spez. Drehung, Maxima des U.V.-Spektrums

1. Analyse:

C 69,58 H 6,75 N 7,41% Methoxygruppen 15,92% = 2
OCH₃-Gruppen.

2. Molekulargewichtsbestimmung (in Campher) 340. Berechnete Summenformel: C₂₂H₂₄O₄N₂ = Mol.Gew. 380,2.

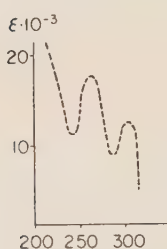
3. Spezifische Drehung

0,1 g Lofanterin in 10 ccm Äthanol $[\alpha]_D^{20} = -12,1^\circ$.

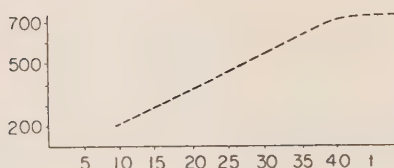
4. U.V.-Absorptionsspektrum

0,36 mg Lofanterin in 50 ccm Äthanol.

Maxima bei 262—264 $m\mu$ und 302—304 $m\mu$.



UV Spektrum von Lofanterin in Äthanol



Hydrierungskurve von Lofanterin
in Eisessig

B. Allgemeine Farbreaktionen für Alkaloide

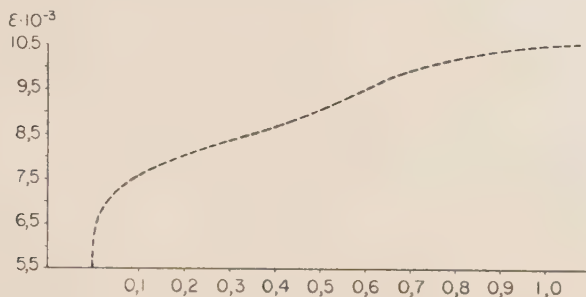
Konz. Schwefelsäure	keine Farbveränderung
Konz. Salpetersäure	Rotfärbung (intensiv)
Ameisensäure	keine Farbveränderung
Marquis Reagens	keine Farbveränderung

C. Mikrohydrierung

8 mg Lofanterin wurden in 5 ccm Eisessig (Chromsäure gereinigt) gelöst und bei Zimmertemperatur in Anwesenheit von Platin hydriert. Nach 42 Minuten war die Wasserstoffaufnahme beendet. Es wurden 0,51 ccm Wasserstoff aufgenommen, was einem Molekül Wasserstoff bzw. einer Doppelbindung entspricht. Der berechnete Wert für eine Doppelbindung wäre 0,47 ccm.

D. Elektrometrische Bestimmung des P_k von Lofanterin

28,7 mg Lofanterinhydrochlorid (s. d.) wurden in 0,1-m. KCl gelöst und mit 0,1082 n-KOH titriert (20°). Aus dem Charakter der Kurve scheint hervorzugehen, daß nur ein Stickstoff im Molekül basisch ist. Der P_k liegt bei 8,4.



Bestimmung von P_k von Lofanterin in 0,1-n. KCl mit 0,1082-n. KOH

E. Herstellung von Derivaten des Lofanterins

1. Lofanterinhydrochlorid

0,15 g Lofanterin wurden in 10 ccm 2n-Salzsäure gelöst und die Lösung im Vakuum eingedampft. Beim Anreiben des harzigen Rückstandes mit einem Tropfen Äthanol erstarrte dieser zu einem schneeweißen kristallinen Produkt. Nach Umkristallisieren aus Wasser wurde dieses zur Analyse gegeben. Ausbeute 130 mg.

$C_{22}H_{24}O_4N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$	Ber. · C 60,73	H 6,24	Cl 8,16%
(434,7)	Gef. C 60,39	H 6,76	Cl 7,78%

2. Lofanterindijodid

0,1 g Lofanterin wurden in 10 ccm Wasser gelöst und mit einer verdünnten Jod-Jodkalium-Lösung versetzt bis kein Niederschlag ausfiel. Schon nach Zufügen kleiner Mengen Jod schied sich ein schwerer, flockiger Niederschlag ab, der sich sofort absetzte.

Das so erhaltene Produkt ließ sich aus heißem, 70%igem Äthanol umkristallisieren, wobei eine hellbraune Verbindung isoliert wurde.

$C_{22}H_{24}O_4N_2 \cdot 1 H_2O$	Ber.	C 40,48	H 3,98	N 4,29%
(651,8)	Gef.	C 40,40	H 4,80	N 4,56%

3. Jodmethylat des Lofanterins

0,1 g Lofanterin wurden in 6 ccm Methanol gelöst und nach Hinzufügen von 600 mg Methyljodid drei Stunden unter Rückfluß gekocht.

Schon nach etwa einer halben Stunde konnte an den Wänden des Gefäßes die Abscheidung weißer Kristalle beobachtet werden. Das Gemisch wurde sodann im Vakuum eingedampft, wobei ein gelblich-weißer Rückstand zurückblieb, welchen wir einige Male aus Wasser umkristallisierten. Wir erhielten so 800 mg einer schneeweißen, blättchenförmigen Verbindung, die keinen scharfen Schmelzpunkt besitzt, sondern sich bei etwa 250° zu zersetzen beginnt.

$C_{22}H_{24}O_4N_2 \cdot JCH_3 \cdot 1 H_2O$	Ber.	C 51,09	H 5,40%
(540,2)	Gef.	C 51,33	H 5,54%

4. Versuche zur Acetylierung von Lofanterin

Versuche zur Acetylierung von Lofanterin mit Essigsäureanhydrid in Anwesenheit von Pyridin wurden unter den verschiedensten Bedingungen durchgeführt. Während bei tiefen Temperaturen jeweils das Ausgangsmaterial zurückerhalten werden konnte, scheint sich das Alkaloid bei höheren Temperaturen zu zersetzen, obzwar es auch hier gelang, kleine Mengen des Ausgangsmaterials wiederzugewinnen.

Negativ verliefen auch Versuche, das Alkaloid mit p-Nitrobenzoylchlorid zu verestern, obgleich auch hier unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen gearbeitet wurde.

F. Reduktion von Lofanterin-jodmethylat mit Lithiumaluminiumhydrid

150 mg trockenes Lofanterin-jodmethylat wurden in 6 ccm Tetrahydrofuran aufgeschlemmt (teilweise Lösung) und mit 200 mg Lithiumaluminiumhydrid behandelt. Die Reaktion war nicht stürmisch. Wir erhitzen das Gemisch eine Stunde und fügten dann nach Abkühlen 10 ccm Äthylacetat und 1 ccm Wasser zu. Nach Filtration vom ausgefallenen $Al(OH)_3$ wurde das Filtrat im Va-

kuum eingedampft, wobei ein rötlicher, harziger Rückstand zurückblieb. Wir reinigten diesen aus Alkohol und erhielten so eine kleine Menge einer bräunlichen Verbindung, welche Silbernitrat stark reduzierte, eine Eigenschaft, die das Alkaloid selbst nicht besitzt. Möglicherweise handelt es sich hier um ein Reduktionsprodukt des Alkaloids.

Wegen Mangel an Material konnten Versuche mit größeren Ansätzen nicht wiederholt werden.

G. Oxydationsversuche

Versuche in dieser Richtung verliefen negativ, da die Oxydationsprodukte nicht gereinigt und kristallisiert werden konnten.

Oxydationen wurden versucht mit Chromsäure (in Eisessig), mit KMnO_4 , mit konz. Salpetersäure und mit Kaliumferricyanid.

H. Andere Versuche

1. Zinkstaubdestillation

Portionen von 20 mg Lofanterin wurden mit frisch hergestelltem Zinkstaub innig vermennt und in einem langen Glasrohr auf $350\text{--}360^\circ$ erhitzt, wobei ein schwacher Wasserstoffstrom durchgeleitet wurde. Das Destillat hat man in einer Eis-Kochsalzlösung aufgefangen; es bestand aus einem bräunlichen, basisch reagierenden, chinolinartig riechenden Öl. Die äußerst kleinen Mengen gestatteten keine Aufarbeitung. Versuche in dieser Richtung, mit größeren Ansätzen, wären sicherlich aufschlußreich.

2. Behandlung von Lofanterin-jodmethylat mit Silberoxyd

Es wurde versucht, mit dem Jodmethylat mit Silberoxyd die quartäre Base zu gewinnen. Die Versuche wurden sowohl in der Kälte als auch in der Wärme durchgeführt, wobei es bei ersteren gelang, eine quartäre Base zu isolieren. 150 mg Lofanterin-jodmethylat wurden in 50 ccm kaltem Wasser gelöst und mit Silberoxyd, welches in kleinen Mengen beigelegt wurde, geschüttelt. Nach Zugabe von 0,3 g Silberoxyd und einstündigem Schütteln konnte kein Jodion mehr nachgewiesen werden. Nach Filtration vom Silberjodid und überschüssigem Silberoxyd hat man das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Wir isolierten einen

hellbraunen, stark basisch reagierenden Körper, der in kaltem Wasser sehr löslich war und sich mit Jodwasserstoff wieder ins Jodmethylat des Lofanterins überführen ließ. Die quartäre Base zersetzte sich beim Erhitzen im Hochvakuum, ohne daß es gelang, charakterisierte Spaltstücke zu fassen.

3. Behandlung von Lofanterin mit 10%iger Kalilauge und mit geschmolzener Kalilauge

Bei Behandlung von Lofanterin mit 10%iger KOH verändert sich das Alkaloid überhaupt nicht und konnte jeweils unverändert zurückerhalten werden.

Wir behandelten sodann eine kleine Menge des Alkaloids mit geschmolzener KOH in einem kurzen Nickelrohr, welches mit einem gekühlten Vorstoß versehen war. Die Schmelze hielt man 10 Minuten auf 350—360° C. Im Vorstoß beobachteten wir das Auftreten ganz kleiner Mengen eines dunkeln, chinolinartig riechenden Öls. Aus der Schmelze selbst konnten wir kein Abbauprodukt isolieren.

VI. Tricacnin

Das Alkaloid, welches aus „*tricacne vestita*“ extrahiert wurde, wurde uns ebenfalls freundlicherweise von Herrn Dr. Ribeiro zur Verfügung gestellt.

Nach Umkristallisieren aus Wasser erhielten wir ein schneeweißes, kristallines Produkt vom Schmelzpunkt 140—142°. Es ist gut löslich in warmem Wasser, Äthanol und kalten, verdünnten Säuren, hingegen unlöslich in Äther.

Die Analyse ergab C 68,80 H 6,61 N 13,79%, was einer Bruttoformel $C_{18}H_{21}O_2N_3$ entsprechen könnte. Methoxygruppen sind keine gefunden worden. Im U.V.-Spektrum zeigte sich ein Maximum bei 278 m μ .

Durch Eindampfen einer Lösung von Tricacnin in Salzsäure isolierten wir ein Hydrochlorid, welches nach Umkristallisation aus Äthanol einen Schmelzpunkt von 103° aufwies.

Nachdem uns insgesamt nur etwa 100 mg des Alkaloids zur Verfügung standen, wurden keine weiteren Versuche angestellt.

Literaturverzeichnis

1. *P. Karrer und R. Schwyzer*, *Helv.* **32**, 423 (1949).
2. *A. Renfrew und P. Piatt*, *J. Am. Pharm. Assoc.* **39**, 657 (1950).
3. *F. Weygand et al.*, *Experientia*, **6**, 184 (1950).
4. *H. Forrest und J. Walker*, *Chem. Soc.* **1949**, 2077.
5. *P. Karrer und R. Schwyzer*, *Helv.* **33**, 39 (1950).
6. *R. Angier et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3029 (1948).
7. *F. King und P. Spensley*, *Nature* **164**, 574 (1949).
8. *W. Boon und T. Leigh*, *J. Chem. Soc.* **1951**, 1497.
9. *J. Boothe*, *C. A.* **1952**, 2586.
10. *J. Boothe*, *C. A.* **1952**, 9623.
11. *C. Waller et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 4630 (1950).
12. *N. Campbell et al.*, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2743.
13. *H. Backer und A. Houtman*, *Rec.* **67**, 260 (1948).
14. *H. Backer und A. Houtman*, *Rec.* **70**, 725 (1951).
15. *F. Weygand et al.*, *Ber.* **83**, 460 (1950).
16. *H. Spiegelberg*, *C. A.* **1951**, 6225.
17. *J. Semb*, *C. A.* **1951**, 9570.
18. *C. Cain et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3026 (1948).
19. *P. Karrer und H. Feigl*, *Helv.* **34**, 2155 (1951).
20. *R. Weijlard*, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 802 (1945).
21. *P. Karrer et al.*, *Helv.* **30**, 1031 (1947).
22. *P. Ballmer*, *C. A.*, **1951**, 4747.
23. *H. Petering und J. Schmitt*, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3977 (1949).
24. *H. Forrest und J. Walker*, *J. Chem. Soc.* **1949**, 79.
25. *A. Bertho und M. Bentler*, *Ann.* **570**, 127 (1950).
26. *H. Petering*, *C. A.* **1951**, 6224.
27. *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Schweizer Patent 255 409, vgl. *C. A.* **1950**, 173.
28. *C. Cain et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 892 (1949).
29. *G. Timmis*, *Nature* **164**, 139 (1949).
30. *A. Siegwart*, Dissertation Universität Zürich, **1949**.
31. *G. Elion et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 78 (1950).
32. *A. Albert et al.*, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1620.
33. *M. Pesson*, *Bull. Soc. chim. de France* **1948**, 963.
34. *M. Pesson*, *Bull. Soc. chim. de France* **1951**, 423.
35. *M. Pesson*, *Bull. Soc. chim. de France* **1951**, 428.

36. *B. O'Dell et al.*, J. Am. Chem. Soc. **69**, 250 (1947).
37. *M. Polonovski et al.*, Bull. Soc. chim. de France **1951**, 521.
38. *W. Boon et al.*, J. Chem. Soc. **1951**, 96.
39. *W. Boon und W. Jones*, J. Chem. Soc. **1951**, 591.
40. *W. Koschara*, Z. physiol. Chemie **279**, 44 (1943).
41. *W. Steinbuch*, Helv. **31**, 2051 (1948).
42. *E. Gal*, J. Am. Chem. Soc. **72**, 3532 (1950).
43. *M. Polonovski et al.*, Bull. Soc. chim. de France **1945**, 1278.
44. *H. Wieland und R. Purrmann*, Ann. **544**, 163 (1940).
45. *H. Wieland und R. Liebig*, Ann. **555**, 146 (1944).
46. *E. Taylor und C. Cain*, J. Am. Chem. Soc. **71**, 2538 (1949).
47. *R. Angier et al.*, J. Am. Chem. Soc. **74**, 408 (1952).
48. *H. Forrest et al.*, J. Chem. Soc. **1951**, 3.
49. *E. Taylor und C. Cain*, J. Am. Chem. Soc. **74**, 1644 (1952).
50. *E. Taylor*, J. Am. Chem. Soc. **74**, 1648 (1952).
51. *A. Albert et al.*, J. Chem. Soc. **1951**, 474.
52. *F. Hopkins*, Nature **40**, 335 (1889).
53. *R. Tschesche und F. Korte*, Ber. **84**, 77 (1950).
54. *R. Tschesche und F. Korte*, Ber. **84**, 801 (1950).
55. *P. Karrer und R. Schwyzer*, Helv. **32**, 1689 (1949).
56. *P. Karrer und B. Nicolaus*, Helv. **34**, 1029 (1951).
57. *P. Karrer et al.*, Helv. **33**, 557 (1950).
58. *W. Traube*, Ber. **33** (1900).
59. *P. Ruggli und P. Zeller*, Helv. **28**, 741 (1945).
60. *P. Ruggli und P. Zeller*, Helv. **25**, 1292 (1942).
61. *H. L. Riley et al.*, J. Chem. Soc. **1932**, 1875.

Curriculum vitae

Ich, Hans Ernst Feigl aus Rio de Janeiro, wurde am 24. Februar 1926 als Sohn von Prof. Dr. F. Feigl und Dr. Regina geb. Freier, in Wien geboren. Das Gymnasium, welches ich zum Teil in Belgien besuchte, beendete ich 1942 an der amerikanischen Mittelschule in Rio de Janeiro, Brasilien. Durch den Krieg wurde mein Studium etwa zwei Jahre unterbrochen.

1945 begann ich meine Studien am Swarthmore College, Swarthmore, Pennsylvania (U. S. A.), welche ich 1949 mit dem Bachelor-Diplom abschloß.

Im Wintersemester 1949/50 immatrikulierte ich mich an der Universität Zürich, wo ich unter der Leitung von Herrn Prof. P. Karrer die vorliegende Arbeit begann. Ich hörte u. a. Vorlesungen bei Prof. Clusius, Prof. Schmid, Prof. Viscontini, Prof. Waner und P.-D. Schwyzer. Den experimentellen Teil meiner Dissertation beendete ich im Sommersemester 1952.

